

XP-002191570

BEST AVAILABLE COPY

AN - 1985-130919 [22]

AP - JP19830176629 19830924

CPY - KYOT

DC - B02

DR - 1147-U 1226-U

FS - CPI

IC - A61K9/02 ; A61K31/54

MC - B02-C02 B02-C04 B07-D01 B07-F01 B10-C04E B12-M08

M2 - [01] H721 J0 J011 J1 J171 M220 M222 M223 M224 M231 M262 M281 M320 M416

M431 M620 M630 M782 M903 R037

- [03] C316 F011 F012 F013 F014 F019 F410 F710 H1 H100 H121 H2 H211 J0  
J012 J1 J171 J3 J321 J5 J521 K0 K3 K340 K8 K840 L3 L354 L9 L922 L941  
M210 M211 M240 M281 M313 M321 M331 M340 M342 M349 M381 M391 M413 M431  
M510 M522 M530 M540 M782 M903 R037- [04] D013 D019 E680 F011 F012 F013 F014 F016 F019 F431 F580 F710 H1  
H100 H121 H592 J0 J012 J013 J1 J111 J171 J3 J321 J5 J521 J523 K0 K8  
K840 L3 L354 L721 L9 L910 L922 L941 L960 L999 M210 M211 M272 M273 M280  
M281 M311 M313 M321 M331 M340 M342 M349 M373 M381 M391 M412 M431 M511  
M522 M530 M540 M782 M903 R037 V0 V031- [05] D013 D016 D019 E680 F011 F012 F014 F015 F240 F570 H2 H211 H5 H521  
H592 H7 H720 H8 H9 J0 J014 J1 J111 J171 J3 J311 J371 J5 J521 K0 L6  
L640 L9 L941 M1 M126 M136 M210 M211 M272 M273 M281 M311 M322 M342 M344  
M372 M373 M391 M412 M431 M511 M522 M530 M540 M782 M903 R037 V0 V031- [06] D013 D019 E680 F011 F014 F015 F019 F431 F521 J0 J013 J1 J112 J3  
J311 J5 J521 K0 K4 K431 L7 L721 L9 L941 M1 M126 M136 M280 M311 M312  
M321 M332 M342 M373 M392 M412 M431 M511 M522 M530 M540 M630 M782 M903  
R037 V0 V031- [07] D013 D016 D019 E680 F011 F015 F570 H1 H100 H181 H2 H211 H5 H521  
H592 H598 H8 H9 J0 J013 J1 J111 J171 J3 J321 J5 J521 K0 L6 L640 L9  
L941 M210 M211 M272 M273 M281 M311 M312 M321 M322 M332 M342 M343 M349  
M373 M381 M391 M392 M412 M431 M511 M521 M530 M540 M630 M782 M903 R037  
V0 V031

M6 - [02] M903 R037 R111 R290 R302

PA - (KYOT) KYOTO YAKUHIN KOGYO KK

PN - JP60067413 A 19850417 DW198522 005pp

PR - JP19830176629 19830924

RR - 00042 00061 00211

XA - C1985-056776

XIC - A61K-009/02 ; A61K-031/54

AB - J60067413 Compsns. contain at least one 8C-12C fatty acid and

non-toxic salts and at least one of ceftriaxone, cefotetan, AC-1370

(1-(6R, 7R)-2-carboxy-7- ((R)- (2-(5-carboxy

-1H-imidazol-4-carboxyamido) -8-oxo-5-thia -1-azabicyclo(4,2,0)

oct-2-en-3-yl) methyl-4-(2-sulphoethyl) pyridinium hydroxide (mono Na

salt)) MT-141 ((6R,7S)-7-((2S)-2-amino-2-carboxyethyl thioacetamido)

-7-methoxy-3-((1-methyl 1H-tetrazol-5-yl) thio)methyl)

-8-oxo-5-thia-1-aza bicyclo(4,2,0)oct-2-ene- 2-carboxylate 7H2O Na

salt), ceftazidime, and aztreonam.

- The fatty acid includes capric, undesulic, lauric acid, and their Na,

K, lysine, arginine salts. Content in the compsns. is pref. 0.5-20

in part or in addn at least one additive selected from non-ionic

surfactants (e.g. polyoxyethylene alkyl esters), CMC salts, arginates, polyacrylates, carboxyvinylpolymers, inorganic acid alkali metal salts (e.g. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, di- or more-basic carboxylic acid salts (e.g. trisodium citrate), basic aminoacids (e.g. lysine, arginine), sugar amine s (e.g. glucosamine), and organic amines of formula NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub> (where R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> = alkyl which may be substituted) (e.g. Et<sub>3</sub>N, triethanolamine) may be added. Antibiotics may be added to the compsns. at a rate of 20-500 (60-250) mg/g.

- The compositions may be formulated into conventional rectal suppositories or soft capsules contg. suspensions in oily base (e.g. peanut oil, olive oil, corn oil, castor oil, cacao butter or ointments.

- USE/ADVANTAGE - The beta-lactam antibiotics per se are not absorbed from the rectum. The 8C-12C fatty acids (salts) accelerate the absorption of the beta-lactam antibiotics from the rectum. The antibiotics may be administered at 125mg-2g for adults. The dosage of the fatty acid (salt) is 1-2001 mg per adult.(0/0)

IW - BETA LACTAM COMPOSITION RECTUM APPLY CONTAIN FATTY ACID SALT  
CEFTAZIDIME

IKW - BETA LACTAM COMPOSITION RECTUM APPLY CONTAIN FATTY ACID SALT  
CEFTAZIDIME

NC - 001

OPD - 1983-09-24

ORD - 1985-04-17

PAW - (KYOT) KYOTO YAKUHIN KOGYO KK

TI - Beta-Lactam compsn. for rectal application - contg. 18-12C fatty acid(s) (salt) and e.g. ceftriaxone, cefotetan, ceftazidime, aztreonam etc.

## ⑫公開特許公報 (A) 昭60-67413

⑬Int.CI.\*

A 61 K 9/02  
31/545  
// (A 61 K 31/545  
31:20)

識別記号

ADZ

厅内整理番号

6742-4C  
6664-4C

⑭公開 昭和60年(1985)4月17日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

## ⑮発明の名称 直腸投与用組成物

⑯特 願 昭58-176629

⑯出 願 昭58(1983)9月24日

⑰発明者 西村 恵一 京都市右京区山ノ内宮前町14番地  
 ⑰発明者 森 貴好 京都市西京区山田菜室町13-153  
 ⑰発明者 掛谷 宣治 長岡京市高台3丁目10番地の16  
 ⑰発明者 北尾 和彦 京都市左京区松ヶ崎三反長町12番地  
 ⑰出願人 京都薬品工業株式会社 京都市中京区西ノ京月輪町38番地  
 ⑰代理人 弁理士 高島 一

## 明細書

## 1. 発明の名称

直腸投与用組成物

## 2. 特許請求の範囲

從前数日～12の脂肪酸及びその非還元型から選ばれる少なくとも一種並びにセファトリアキシ、セフォテクム、AC-1370、MT-141、セフタジン、アズスレオナムから選ばれる少なくとも一種の薬物を含有する直腸投与用組成物。

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は直腸投与用組成物に関する。さらに詳しくは、本発明は薬物の吸収良好なる直腸投与用組成物に関する。

經口投与にて血中への吸収の困難な薬物は、一般に注射によって投与している。しかしながら注射の場合は、疼痛を伴い使用に際して便宜的でなく、かつ筋肉痛などの危険性などを伴い必ずしも満足のいくものではない。又、抗生素中の比較的吸収性のよい薬物を経口投与する場合も、血中濃度が極めて短時間のうちに降低するため投与

量を増やすか、あるいは投与回数を多くしなければならず、その際生ずる未吸収分によって腸内常在菌が殺菌もしくは抑制され、その結果腸内菌叢の変貌をみ、臨床上好ましくない回巣を惹起している。さらには、経口投与によっては消化管内において消化酵素によって分解される化合物も多く知られている。

かかる実情から、生体内に良好に薬物を吸収させるために、種々の試みがなされている。特に、直腸内投与による試みが多い。

しかしながら、従来知られている直腸投与用組成物は、吸収が不十分であったり、安全性の点で満足のいくものでなかったり、極めて確定された薬理活性物質についてしか吸収促進効果を示さなかったり、あるいは直腸粘膜刺激作用を有したりで必ずしも満足のいくものではない。特に、多くのβ-ラクタム系抗生素、就中、セファトリアキシン、セフォテクム、AC-1370、MT-141、セフタジン、アズスレオナムは、それ自身では直腸から吸収されない。

本発明者らは、このような実情にかんがみて既に研究を始めた結果、炭素数8～12の脂肪酸の非毒性塩が、無毒にある直腸吸収性薬物のうち、セファトリアキソン、セフォテタム、AC-1370、MT-141、セフクジン、アズスレオナムに対して、特に優れた直腸からの血中への吸収促進作用を示すを見いだし、さらに検討を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、炭素数8～12の脂肪酸又はその非毒性塩から選ばれる少なくとも一般及びセファトリアキソン、セフォテタム、AC-1370、MT-141、セフクジン、アズスレオナムから選ばれる少なくとも一種の薬物を含有する直腸投与用組成物である。

本発明で使用される炭素数8～12の脂肪酸は天然に得られたものでも、合成によって得られるものでもよいが、好適には天然に得られるものが使用される。当該脂肪酸としては、直鎖状、分岐状の两者があげられ、好ましくは直鎖状のものが使用される。

かかる脂肪酸の最も好適なものとしては、カプリン酸があげられる。

本発明でいう炭素数8～12の脂肪酸の非毒性塩としては、薬理学的に許容される塩であればいずれでもよい。かかる塩としては、たとえばアルカリ金属塩（たとえば、ナトリウム塩、カリウム塩）、有機金属塩（たとえば、アルギニン塩、リジン塩などの塩基性アミノ酸塩）などがあげられる。

該脂肪酸およびその非毒性塩としては、具体的には、たとえばカプリン酸、そのナトリウム塩、カリウム塩、リジン塩、アルギニン塩；ペラルゴン酸、そのナトリウム塩、カリウム塩、リジン塩、アルギニン塩；カプリン酸、そのナトリウム塩、カリウム塩、リジン塩およびアルギニン塩；ウニシル酸、そのアルギニン塩；ラウリン酸、そのナトリウム塩、カリウム塩、リジン塩およびアルギニン塩などがあげられる。かかるもののうち、上述のカプリン酸のアルカリ金属塩（特に、ナトリウム塩）；ラウリン酸のアルカリ金属塩（特に

ナトリウム塩）が好適である。

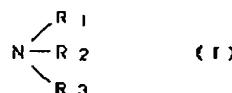
かかる炭素数8～12の脂肪酸およびその非毒性塩は、個別で使用してもよいし、又二種以上を組み合わせて使用してもよい。

この炭素数8～12の脂肪酸およびその非毒性塩の配合量は、通常、全組成物中0.5～20重量%、好ましくは2～5重量%である。

本発明組成物中には、さらに、非イオン性界面活性剤を有するものが用いられる。たとえばポリオキシエチレンアルキルエーテル（たとえば、NIKKOL DL-21）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（たとえば、NIKKOL TO-10B）、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル（たとえば、NIKKOL MYS-40）、グリセリン脂肪酸エステル（たとえば、NIKKOL-MGR）、ソルビタン脂肪酸エステル（たとえば、NIKKOL SL-10）、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル（たとえば、NIKKOL GO-440）、ポリオキシエチレンヒマシ油またはヒマシ油誘導体（たとえば、NIKKOL HCO-60）などがあげられる。なお、NIKKOLはすべて日光ケミカルズ社製である。

カルボキシメチルセルロース塩、アルギン酸塩及びポリアクリル酸塩としては、それぞれのアルカリ金属塩、軟中ナトリウム塩が好ましい。

カルボキシビニルポリマーとしては、たとえばハイビスワコ-130、ハイビスワコ-104、ハイビスワコ-105（以上、いずれも和光純業



（式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>はそれぞれ置換されていてもよいアルキル基をしめす。）

で表される有機アミンから選ばれる少なくとも一種の助剤を配合することが好ましい。

化製）などが好ましいものとして例示される。

無機酸のアルカリ金属塩としては、たとえば炭酸のアルカリ金属塩（例、皮膜ナトリウム）、炭酸水素のアルカリ金属塩（例、皮膜水素ナトリウム）、リン酸のアルカリ金属塩（例、リン酸三ナトリウム、リン酸二ナトリウム）などがあげられる。また、2個以上のカルボキシル基を有するカルボン酸のアルカリ金属塩としてはクエン酸のアルカリ金属塩（例、クエン酸三ナトリウム）、酒石酸のアルカリ金属塩（例、酒石酸二ナトリウム）などのオキシ酸、コハク酸のアルカリ金属塩（例、コハク酸二ナトリウム）等があげられる。

脂基性アミノ酸としては、リジン、アルギニンなどが挙げられる。

脂アミンとしては、グルコサミンなどがあげられる。

有機アミン（11に記して、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>およびR<sub>3</sub>で示される置換されていてもよいアルキル基におけるアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどの炭素数1

~4のものが好ましいものとして例示される。また、置換基としては水酸基が好ましく、置換アルキル基としては、ヒドロキシエチル基が例示される。

有機アミン（1）の具体例としは、たとえばトリエチルアミン、トリエクノールアミンなどがあげられる。

これらの配合量は、これらの1種または2種以上の複合物として0.5~2.0質量%程度である。

本発明で使用される薬物中、AC-1370は1-((6R, 7R)-3-カルボキシ-7-(4R)-2-(5-カルボキシ-1H-イミダゾール-4-カルボキシミド)-2-フェニル)アセトアミド)-8-オキソ-5-チア-1-アザビンクロ(4, 2, 0)オクト-2-エン-3-イル)メチル-4-(2-スルホエチル)ビリジニウムハイドロオキサイド（その分子内塩、モノナトリウム塩）をいい、又、MT-141は(6R, 7S)-7-((2S)-2-アミノ-2-カルボキシエチルチオアセタミド)-7-メ

トキシ-3-(((1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)チオ)メチル)-8-オキソ-5-チア-1-アザビンクロ(4, 2, 0)オクト-2-エン-2-カルボキシレート(7水和物、ナトリウム塩)をいう。

薬物は全量1gに対して、通常20~500mg、好ましくは60~250mgに相当する割合で、本発明の置換波と用組成物中に配合される。

本発明の組成物を製剤化するにあたっては、通常の錠剤の型にするか、液状の油性基剤に分散させた懸濁あるいは軟膏状のものを軟カプセルに充填するか、又はチューブに入れて用時注入する洞剤とすることにより調整される、かかる製剤は自体既知の方法によって調製される。

基剤としては、たとえば、油性基剤、水溶性基剤など自体既知のものがあげられ、たとえば、油性基剤としてはラッカセイ油、オリーブ油、トウモロコシ油、ヒマシ油、カカオ油、脂肪酸のグリセリンエステルたとえば、ウイテブゾール（ダイナマイトイベル社製）、SB-基剤（カネガ

フチ化学社製）、O. D. O. (日清製油社製)などの植物性油脂類：ワセリン、パラフィンなどの植物油などがあげられる。又、水溶性基剤としては、たとえばポリエチレングリコール、グリセリンなどがあげられる。

本発明の組成物は、一般に基剤に炭素数8~12の脂肪酸またはその非酸性塩を添加し、均一に分散させた後、薬剤を添加し、均一に分散させて製造される。添加の順序は、必ずしも上記の順序に確定されるものではなく、任意に選択できる。更に、これらに抗酸化剤、防腐剤、阻離剤、賦形剤などを添加してもよい。

本発明の組成物によれば、薬物の投与量は成人1回、通常1.25mg~2.5mg程度であり、また

当該脂肪酸およびその非酸性塩は成人1回、通常1mg~2.00mg投与されることになる。

#### 実施例1

ウイテブゾールH-15（ダイナマイトイベル社製）2.24gおよび炭酸ナトリウム1.1gを約60~70℃で溶解したのち、カプリン酸ナト

リウム0.84gを約5.0ml以下で加えて均一に分散させて細成物を得た。かくして得られた細成物に硫酸ジベカシン31.5gを加えて均一に分散させる。これを坐剤用コンテナに12.5gとて充填・成型して、硫酸ジベカシンの坐剤を得た。

## 実施例2

実施例1と同様にして表1～2に記載の細成の肛門坐剤を得、これを24時間経食したイヌ又はウサギの肛門より投与した。投与後、経時的に採血又は採尿し、生物学的検定法によって薬物の血中濃度又は尿中排泄率を測定し、その結果を表1～2に示した。

なお、検定薬としては、バチルスズブチリスATCC 6633を用いた。

## 以下余白

## 表1

薬物	基剤	添加剤	AUC (μg·hr./ml) 又は尿中回収率
セフトリアキシン	ウイテブゾールH5	カブリン酸Na 3%	20.6
		カブリン酸Na 3% MIXED HVS-40 4%	22.2
セフォテクム	同上	カブリン酸Na 3%	19.6
		カブリン酸Na 3% MIXED BL-23 2%	20.3
AC-1370	同上	カブリン酸Na 3%	21.2
		カブリン酸Na 3% MIXED BL-25 2%	19.8
MT-141	同上	カブリン酸Na 3%	20.2
		カブリン酸Na 3% 硫酸ナトリウム 4%	21.8
セフタジン	同上	カブリン酸Na 3%	21.0
		カブリン酸Na 3% 硫酸ナトリウム 4%	30.9%
		カブリン酸Na 3% 硫酸ナトリウム 4%	29.8
		カブリン酸Na 3% リジン 4%	30.1
		カブリン酸Na 3% クエン酸Na 4%	27.6

薬物	基剤	添加剤	AUC (μg·hr./ml) 又は尿中回収率
アズスレオナム	同上	カブリン酸Na 3%	19.6
		カブリン酸Na 3% レアルギニンNa 4%	27.4%
		カブリン酸Na 3% 還石酸Na 4%	23.8

手 本丸 本前 正 勝 (自免)

昭和59年1月11日

特許庁長官 謹

1. 事件の表示 昭和58年特許権第176629号

2. 発明の名称 直腸投与用組成物

3. 精正をする者

事件との関係 特許出願人

氏名(名称) 京都薬品工業株式会社

4. 代理人 ⑧541

住所 大阪市東区平野町4丁目53番地3

ニユーライフ平野町406号

電話(06)227-1156

高島国際特許事務所

氏名 弁理士(8019)高島 一

5. 精正命令の日付

6. 精正により増加する発明の数(なし)

7. 精正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

8. 精正の内容

特許庁  
昭和59年1月11日  
精正

- (1) 明細書第10頁、第16行の「200」  
を「200ml」に訂正する。
- (2) 同表第10頁、第19行の「224g」  
を「22.4g」に、「11g」を「3.1」  
にそれぞれ訂正する。
- (3) 同表第11頁、第1行の「0.84g」を  
「0.84g」に訂正する。
- (4) 同表第11頁、第3行の「315g」を  
「3.15g」に訂正する。
- (5) 同表第11頁、第4行の「125g」を  
「1.25g」に訂正する。

以上

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**